



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 198 57 609 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 K 38/17

⑦① Aktenzeichen: 198 57 609.9
⑦② Anmeldetag: 14. 12. 1998
⑦③ Offenlegungstag: 15. 6. 2000

DE 198 57 609 A 1

⑦① Anmelder:
Ehrenreich, Hannelore, Prof.Dr., 37077 Göttingen,
DE; Gleiter, Christoph, Prof.Dr., 37075 Göttingen,
DE

⑦④ Vertreter:
Gleiter, H., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 80336
München

⑦⑦ Erfinder:
gleich Anmelder

⑤⑤ Entgegenhaltungen:
SAKANAKA, M., WEN, T.C. u.a.: In vivo evidence
that erythropoietin protects neurons from ische-
mic damage. In: Proceedings of the National Aca-
demy of Sciences of the United States of America,
1998, Vol. 95, No. 8, S. 4635-40 in Form des
MEDLINE-Abstracts 1998208593;
DEL MASTRO, L., VENTURINI, M.: Strategies for
the use of epoietin alfa in breast cancer
patients. In: Oncologist, 1998, 3/5, S. 314-318
in Form des EMBASE-Abstracts 1999359165;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verwendung von Erythropoietin zur Behandlung von cerebralen Ischämien des Menschen

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Mittel
zur Behandlung cerebraler Ischämien der Menschen, wie
sie beispielsweise bei Schlaganfallpatienten auftreten.
Überraschend wurde gefunden, daß die intravenöse
Gabe von Erythropoietin auf das von der Ischämie betrof-
fene cerebrale Gewebe einen ausgeprägt protektiven Ef-
fekt aufweist. Erythropoietin bewirkt dabei, daß der Be-
reich des dauerhaft geschädigten cerebralen Gewebes,
insbesondere in der Penumbra, dramatisch verkleinert
wird gegenüber herkömmlichen Maßnahmen bei cebra-
ler Ischämie ohne Erythropoietingabe.

BEST AVAILABLE COPY

DE 198 57 609 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Mittel zur Behandlung cerebraler Ischämien der Menschen, wie sie beispielsweise bei Schlaganfallpatienten auftreten.

Beim ischämischen Hirninfarkt unterscheidet man die geschädigten Bereiche in ischämische Kernzone sowie die den Kern umgebende sogenannte Penumbra. Das Ausmaß von ischämischem Kern plus Penumbra determiniert die Schadensgröße nach ischämischem Insult.

Erythropoietin ist ein körpereigenes Glycoprotein mit einem Molekulargewicht von 30 000 Dalton (W. Jelkmann, "Erythropoietin: Structure, Control of Production, and Function", Physiological Reviews, 1992, Band 72, Seiten 449 bis 489). Es ist ein wesentlicher Wachstumsfaktor für die Produktion von Erythrozyten und wurde bereits 1977 erstmals isoliert.

Erythropoietin ist seit vielen Jahren in häufigem klinischem Gebrauch bei Patienten mit renaler Anämie bei Nephrodialyse, zur Gewinnung größerer Mengen autologen Blutes vor geplanten Operationen und geriet auch als Anabolikum in die Schlagzeilen der Presse.

Dabei erwies sich Erythropoietin als ausgesprochen gut verträglich. Als relevante Nebenwirkungen sind insbesondere die oft therapeutisch erwünschte Stimulation der Hämatopoiese mit Polyglobulie sowie eine selten zu beobachtende arterielle Hypertonie zu nennen. Beide Auswirkungen sind hauptsächlich nach chronischer Erythropoietin-Gabe zu erwarten. Sie sind im Bedarfsfall relativ einfach durch medikamentöse Behandlung bzw. Aderlaß abzuheilen. Unverträglichkeitsreaktionen bzw. anaphylaktische Reaktionen gehören bei Erythropoietin zu den Raritäten.

Bis heute gibt es keine wirksame Therapie cerebraler Ischämien, wie beispielsweise zur Behandlung von Schlaganfallpatienten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Mittel zur Verwendung bei der Therapie cerebraler Ischämien zur Verfügung zu stellen, das einfach und möglichst nebenwirkungs- sowie risikofrei angewandt werden kann.

Diese Aufgabe wird durch die Verwendung von Erythropoietin nach Anspruch 1 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Verwendung werden in den abhängigen Ansprüchen gegeben.

Ansatzpunkt für die erfindungsgemäße Verwendung von Erythropoietin ist es, daß nach stattgefundener Ischämie, beispielsweise nach einem Schlaganfall, möglichst früh so viel wie möglich des beschädigten Hirngewebes, insbesondere der Penumbra, gerettet werden sollte. Überraschend wurde gefunden, daß Erythropoietin auf das von der Ischämie betroffene cerebrale Gewebe einen ausgeprägt protektiven Effekt aufweist. Erythropoietin bewirkt dabei, daß der Bereich des dauerhaft geschädigten cerebralen Gewebes, insbesondere in der Penumbra, dramatisch verkleinert wird gegenüber herkömmlichen Maßnahmen bei cerebraler Ischämie ohne Erythropoietingabe.

Diese unerwartete gewebserhaltende Wirkung des Erythropoietin bei cerebraler Ischämie des Menschen ist schon deshalb nicht selbstverständlich, da Erythropoietin bekanntermaßen als größeres Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 30 000 Dalton die Blut-Hirn-Schranke gewöhnlich nicht zu überwinden vermag. Eine unmittelbar intraventrikuläre Gabe des Erythropoietin, d. h. unmittelbare Infusion des Erythropoietin in das Hirngewebe scheidet jedoch beim Menschen gewöhnlich aus wegen Risiken, die mit der Anlage und dem Unterhalt einer temporären Ventrikeldrainage verbunden sind, wie Infektionen oder Blutungen.

Es ist daher davon auszugehen, daß Erythropoietin unmittelbar nach der Schädigung des Hirngewebes durch die Isch-

ämie in den geschädigten Bereichen die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Daher ist es möglich, dem beispielsweise durch einen Schlaganfall geschädigten Patienten ein Arzneimittel, das Erythropoietin enthält, zu verabreichen, wobei das Erythropoietin tatsächlich das geschädigte Hirngewebe erreicht.

Damit steht erstmals ein wirksames Therapeutikum für die cerebrale Ischämie beim Menschen, wie beispielsweise bei einem Schlaganfall, zur Verfügung.

Vorteilhaft ist dabei weiterhin, daß die intakte Blut-Hirn-Schranke in den nicht-geschädigten cerebralen Gewebereichen ein Eindringen des dort nicht benötigten Erythropoietin weiterhin wirksam verhindert und so die nicht von dem ischämischen Infarkt betroffenen Gewebereiche von der Therapie nicht beeinflußt werden, also auch keine oder nur stark verringerte Nebenwirkungen auftreten können.

Vorteilhafterweise wird Erythropoietin als Arzneimittel mit einer Dosierung in Höhe von 5000 bis 100 000 Einheiten, idealerweise von 35 000 Einheiten, pro Gabe, möglichst mit einer Gabe pro Tag in den ersten Tagen, erstmals möglichst innerhalb von 8 Stunden nach dem Schlaganfall, angewandt. Es genügen dabei einige wenige Gaben von Erythropoietin, um den therapeutischen Effekt herbeizuführen. Dies führt dazu, daß die hauptsächlich bei langdauernden, kontinuierlichen Behandlungen anderer Krankheitsbilder nach dem oben beschriebenen Stand der Technik beobachteten Nebenwirkungen und Risiken bei der Verwendung von Erythropoietin zur Behandlung cerebraler Ischämie nicht oder nur geringfügig auftreten.

Die Gabe von Erythropoietin erfolgt peripher, d. h. diesseits der Blut-Hirn-Schranke, beispielsweise intramuskulär oder vaskulär.

Eine unmittelbar vaskuläre Gabe, die bekanntermaßen vorteilhafterweise bei Arzneimitteln meist intravenös erfolgen sollte, bietet sich hier geradezu an, um das Erythropoietin innerhalb eines kurzen Zeitraums, d. h. so rasch wie möglich nach dem schädigenden Ereignis, in einer hohen Dosis zu dem geschädigten cerebralen Gewebe zu bringen.

Aus dem Stand der Technik sind natives und rekombinantes Erythropoietin bekannt, die sich sämtlich zur erfindungsgemäßen Verwendung eignen. Auch weitere Varianten des Erythropoietins mit veränderter Aminosäuresequenz oder -struktur oder auch Bruchstücke mit den für die biologische Funktion des Erythropoietin relevanten funktionellen Sequenzabschnitten können für die erfindungsgemäße Verwendung eingesetzt werden. Variabilität ergibt sich weiterhin aus der Glycosylierung des Erythropoietin, die sich für gentechnisch hergestelltes Erythropoietin von der Glycosylierung des nativen Erythropoietins unterscheidet.

Patentansprüche

1. Verwendung von Erythropoietin zur Behandlung von cerebralen Ischämien des Menschen.
2. Verwendung von Erythropoietin nach Anspruch 1 zur Behandlung des Schlaganfalls.
3. Verwendung von Erythropoietin nach einem der vorhergehenden Ansprüche in einer Dosis von 5000 IE bis 100 000 IE pro Gabe und/oder pro Tag.
4. Verwendung von Erythropoietin nach einem der vorhergehenden Ansprüche in einer Dosis von 35 000 E pro Gabe und/oder pro Tag.
5. Verwendung von Erythropoietin nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels.
6. Verwendung von Erythropoietin nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines vaskulär zu applizierenden Arzneimittels.

7. Verwendung von Erythropoietin nach dem vorhergehenden Anspruch zur Herstellung eines intravenös zu applizierenden Arzneimittels.

8. Verwendung von Erythropoietin nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, 5
daß das Erythropoietin natives oder rekombinantes menschliches oder tierisches Erythropoietin ist.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

BEST AVAILABLE COPY

- Leerseite -